

学位論文の要旨

Clinical features of extranodal marginal zone lymphoma
of mucosa-associated lymphoid tissue
(MALT リンパ腫の臨床学的特徴)

Yoshimi Ishii

石井 好美

Internal Medicine and Clinical Immunology
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻

病態免疫制御内科学

(Doctoral Supervisor : Ishigatsubo Yoshiaki, Professor)

(指導教員 : 石ヶ坪 良明 教授)

学位論文の要旨

Clinical features of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT リンパ腫の臨床学的特徴)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2006/abstractjsessionid=2FD280209602CBEA6EC63951484ABA44.f03t02>

Introduction

悪性リンパ腫はリンパ組織を発生母地とする造血器腫瘍の総称であり、造血器腫瘍の中で最も頻度の高い疾患である。リンパ節腫大を主とする多彩な症状を示す。診断は病理組織学的に行われ、World Health Organization (WHO) 分類を用いて行われる。悪性リンパ腫は組織型によって Hodgkin リンパ腫、非 Hodgkin リンパ腫に大別され、非 Hodgkin リンパ腫が大半を占める。非 Hodgkin リンパ腫は、B 細胞リンパ腫、T/NK 細胞リンパ腫に分かれ、B 細胞リンパ腫は 80% 程度である。さらに、悪性リンパ腫は臨床的な悪性度（進行度）によって低悪性度、中悪性度、高悪性度リンパ腫に分けられる。進行度・組織型・臨床病期によって選択される治療が異なる。

今回、我々は B 細胞リンパ腫の中で、臨床現場で多くの科の医師が遭遇する、低悪性度リンパ腫の extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT リンパ腫) に注目し、その臨床学的特徴を検討した。

また、近年、病期診断や治療効果判定に ^{18}F fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) が多用されている。中～高悪性度の悪性リンパ腫である、diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) において、診断時から治療過程の、maximum standardized uptake value (SUVmax) の減少率である ΔSUVmax が予後を予測すると注目されている。我々は、新規に診断され、R-CHOP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) で治療された 31 例の DLBCL 患者を対象に、診断時→治療終了時の ΔSUVmax の予後に及ぼす影響を後方視的に検討した。

Methods

MALT リンパ腫の臨床学的特徴

1998 年から 2010 年にかけて横浜市立大学附属病院リウマチ・血液・感染症内科とその関連施設で 2338 人が新規に悪性リンパ腫と診断された。そのうち 131 例が MALT リンパ腫と診断され、臨床データが入手可能で全身検索が行われた MALT リンパ腫 124 例の臨床学的特徴を検討した。

DLBCL 患者において初回治療前・治療後 PET 間の SUVmax の減少率が予後に及ぼす影響について

2005 年 5 月から 2011 年 11 月にかけて、横浜市立大学附属病院リウマチ・血液・感染症内科で新規に DLBCL と診断され、治療前・治療後に PET 検査を受けた 31 例の患者を対象とした。すべての患者は生検で病理学的に DLBCL と診断され、全例 R-CHOP 療法で治療された。治療前→治療後にかけての Δ SUVmax の減少率が予後に及ぼす影響を検討した。

Results and Discussion

MALT リンパ腫の臨床学的特徴

MALT リンパ腫患者の年齢の中央値は 67 歳（範囲は 31～87 歳）、男女比は 58 : 66 であった。臨床病期は I 期が 73 例（59%）、II 期が 14 例（11%）、III 期が 2 例（2%）、IV 期が 35 例（28%）であり、限局期（I 期+II 期）の症例が 70%、進行期（III 期+IV 期）の症例が 30%を占めた。骨髓浸潤は 5 例（4%）に認められた。診断時の原発巣の病変は胃が 48 例（38%）、眼窩が 25 例（20%）、肺が 16 例（12%）、甲状腺が 8 例（6%）、小腸が 5 例（4%）、大腸が 5 例（4%）、ワルダイエル輪が 3 例（2%）、舌・唾液腺が 2 例（2%）、口唇・咽頭・食道・乳房・肝臓・脾臓・前立腺・皮膚がそれぞれ 1 例（1%）、原発巣を特定できない例が 2 例（2%）だった。胃原発症例 48 例のうち、12 例に追加病変としてリンパ節、2 例に骨髓、1 例にワルダイエル輪、1 例に肺、1 例に肝、1 例に副腎、1 例に大腸に病変を認めた。眼窩原発 25 例のうち 2 例がリンパ節に、2 例が骨髓に、1 例がワルダイエル輪に、1 例が肺に追加病変を有していた。また、2 例に両側眼窩病変を認めた。肺原発例は 3 例にリンパ節、1 例にワルダイエル輪、1 例に腹膜、1 例に軟部組織に、4 例に胃に追加病変を認めた。甲状腺原発例 8 例のうち 4 例がリンパ節、1 例が肺、1 例が脾臓、1 例が骨に追加病変を有した。小腸原発例 5 例のうち 1 例がリンパ節、1 例が大腸、1 例が腹膜に病変を有した。全症例の 5 年生存率は 96.1%と良好だった。MALT リンパ腫は低悪性度リンパ腫であり、患者の状態、原発巣、臨床病期および主治医の判断によって治療が行われることが多く、進行期であれば全身治療を選択される。今回、我々の検討では進行期は 30%にみられた。MALT リンパ腫は低悪性度リンパ腫だが、全身検索をして病期診断する重要性が示唆された。また、肺病変と胃病変を同時に有する症例を 5 例（4%）認めた。5 例のうち、肺原発患者が 4 例だった。肺原発患者 16 例のうち、4 例に胃病変を認めたため、肺病変を有する症例は適切な治療を選択するためにも消化管内視鏡が有用であると考えられた。

DLBCL 患者において初回治療前・治療後 PET 間の SUVmax の減少率が予後に及ぼす影響について

Receiver observation characteristic (ROC) 解析が最適な Δ SUVmax のカットオフ値を計算するのに使用され、最適 Δ SUVmax は 83%と計算された。 Δ SUVmax \geq 83%の症例の

3年 progression-free survival は 91%, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 83\%$ の症例の 3年 progression free survival は 25%だった($P < 0.001$). 3年 overall survival は $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 83\%$ の症例は 100% $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 83\%$ の症例では 25%だった($P = 0.045$). R-CHOP 療法で治療された DLBCL 患者において $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ は予後を予測すると考えられた.

論文目録

I 主論文

Ishii Y, Tomita N, Takasaki H, Ogusa E, Hattori Y, Matsuura S, Matsumoto C, Takemura S, Kuwabara H, Ishigatsubo Y. (2012), Clinical features of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, *Hematol Oncol*, 30, 186-189.

II 副論文

Ishii Y, Tomita N, Tateishi U, Ishiyama Y, Yamamoto E, Hattori Y, Hagihara M, Yamazaki E, Ishigatsubo Y. (2014), The rate of reduction in the maximum standardized uptake value from the initial to the post-R-CHOP therapy in positron emission tomography scan predicts disease progression in diffuse large B cell lymphoma patients, *Med Oncol*, 31, 880.

III 参考論文

1. Yamazaki E, Tomita N, Koyama S, Ogusa E, Ishii Y, Takahashi H, Miyashita K, Matsuura S, Tachibana T, Takasaki H, Takemura S, Fujimaki K, Sakai R, Fujisawa S, Ishigatsubo Y. (2014), Serum ferritin level is prognostic of patient outcome in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, *Med Oncol*, 31.
2. Yamamoto E, Yamazaki E, Ishiyama Y, Koyama S, Ishii Y, Hattori Y, Nakajima Y, Tachibana T, Miyazaki T, Hagihara M, Tomita N, Ishigatsubo Y. (2014), T315I positive promyelocytic crisis of chronic myeloid leukemia, *Rinsho Ketsueki*, 55, 692-696.
3. Tomita N, Takasaki H, Ishiyama Y, Kishimoto K, Ishibashi D, Koyama S, Ishii Y, Takahashi H, Numata A, Watanabe R, Tachibana T, Ohshima R, Hagihara M, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Fujimaki K, Sakai R, Motomura S, Ishigatsubo Y. (2014), Intrathecal methotrexate prophylaxis and central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, *Leuk Lymphoma*, Aug 6, 1-5.
4. Yamamoto W, Nakamura N, Tomita N, Takeuchi K, Ishii Y, Takahashi H, Watanabe R, Takasaki H, Motomura S, Kobayashi S, Yokose T, Ishigatsubo Y, Sakai R. (2014),

Human leukocyte antigen-DR expression on flow cytometry and tumor-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma treated by rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone therapy: retrospective cohort study, *Leuk Lymphoma*. [Epub ahead of print]

5. Tomita N, Kodama F, Tsuyama N, Sakata S, Takeuchi K, Ishibashi D, Koyama S, Ishii Y, Yamamoto W, Takasaki H, Hagihara M, Kuwabara H, Tanaka M, Hashimoto C, Yamazaki E, Koharazawa H, Fujimaki K, Sakai R, Fujisawa S, Ishigatsubo Y. (2014), Biweekly THP-COP therapy for newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma patients, *Hematol Oncol*, Feb 11. [Epub ahead of print]

6. Tomita N, Takasaki H, Fujisawa S, Miyashita K, Ogusa E, Kishimoto K, Matsuura S, Sakai R, Koharazawa H, Yamamoto W, Fujimaki K, Fujita H, Ishii Y, Taguchi J, Kuwabara H, Motomura S, Ishigatsubo Y. (2013), Standard R-CHOP therapy in follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma, *J Clin Exp Hematop*, 53, 121-125.

7. Ishii Y, Yamazaki E, Ishiyama Y, Yamamoto E, Hattori Y, Hagihara M, Tomita N, Ishigatsubo Y. (2013), Successful treatment of POEMS syndrome with bortezomib and dexamethasone, combined with radiotherapy, and followed by autologous stem cell transplantation, *Int J Hematol*, 98, 723-728.

8. Ogusa E, Tomita N, Ishii Y, Takasaki H, Hattori Y, Matsumoto C, Ishigatsubo Y. (2013), Clinical manifestations of primary pulmonary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in Japanese population, *Hematol Oncol*, 31, 18-21.

9. Takasaki H, Ishii Y, Yamamoto W, Tsuchihashi H, Motomura S, Tomita N, Ishigatsubo Y, Sakai R. (2013), Successful treatment with third stem cell transplant from an allogeneic donor for a patient with relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Clin Transplant*, 11, 199-202.

10. Takasaki H, Hashimoto C, Fujita A, Matsumoto K, Taguchi J, Kuwabara H, Yamazaki E, Koharazawa H, Fujita H, Fujisawa S, Ishii Y, Yamamoto W, Motomura S, Tomita N, Ishigatsubo Y, Sakai R. (2013), Upfront autologous stem cell transplantation for untreated high-risk diffuse large B-cell lymphoma in patients up

to 60 years of age, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13, 404-409.

11. Watanabe R, Tomita N, Kishimoto K, Koyama S, Ogusa E, Ishii Y, Miyashita K, Matsuura S, Fujisawa S, Hattori Y, Takasaki H, Fujita A, Ohshima R, Kuwabara H, Hashimoto C, Fujimaki K, Sakai R, Ishigatsubo Y. (2013), Absolute monocyte count in follicular lymphoma patients treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, *Leuk Res*, 37, 1208-1212.
12. Yamamoto W, Nakamura N, Tomita N, Ishii Y, Takasaki H, Hashimoto C, Motomura S, Yamazaki E, Ohshima R, Numata A, Ishigatsubo Y, Sakai R. (2013), Clinicopathological analysis of mediastinal large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma of the mediastinum, *Leuk Lymphoma*, 54, 967-972.
13. Ishii Y, Tomita N, Sakata S, Takeuchi K, Tateishi U, Watanabe R, Sakai R, Ishigatsubo Y. (2012), Maximum standard uptake value at the biopsy site during (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict the proliferation potential of tumor cells in extranodal natural killer/t cell lymphoma, nasal type, *Acta Haematol*, 128, 110-112.

